

Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja

ISSN 2171-9381

Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios.
Órgano de difusión de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Periodicidad continuada
Edita: Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Correspondencia: revistaorl@revistaorl.com
web: www.revistaorl.com

Artículo de revisión

Terapia individualizada en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado

Personalized therapy in locally advanced head and neck squamous-cell carcinoma

Ricardo Sánchez-Escribano¹, Jaime Ceballos-Viro², Elena Filipovich-Vegas², José Enrique Alés-Martínez², Gonzalo Martín-Hernández³

¹Unidad de Oncología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España.

²Unidad de Oncología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. España.

³Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. España.

rsescribano@seom.org

Recibido: 18/10/2013

Aceptado: 24/10/2013

Publicado: 01/11/2013

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Referencia del artículo:

Sánchez-Escribano R, Ceballos-Viro J, Filipovich-Vegas E, Alés-Martínez JE, Martín-Hernández G. Terapia individualizada en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja. 2013 Nov. 4 (22): 165-174

Resumen	<p>Introducción: El paciente con cáncer epidermoide de cabeza y cuello local/regionalmente avanzado (CECCLA) presenta características muy heterogéneas en cuanto a comorbilidades, localización y etiología tumoral . Estos factores resultan determinantes a la hora de elegir el mejor abordaje terapéutico. Material y métodos: Se ha realizado una exhaustiva revisión de la literatura para identificar los factores más determinantes a la hora de seleccionar tratamiento para estos pacientes con especial hincapié en la quimioterapia de inducción por ser la opción más discutida. Resultados: Para la selección terapéutica es necesario tomar en cuenta factores derivados del individuo siendo los más relevantes la edad y el estado general, junto a otros dependientes del tumor como estadio, localización y etiopatogenia, entre estos últimos el origen viral (HPV, EBV) cobra cada vez más importancia. Dentro de las opciones terapéuticas la quimiorradioterapia se considera el tratamiento estándar avalado por diversos ensayos clínicos y el metaanálisis. La quimioterapia de inducción ha sido una de las últimas opciones en incorporarse al inventario terapéutico, mejorando los resultados en cuanto a funcionalidad y supervivencia, sin embargo la toxicidad añadida y la falta de comparaciones con la quimiorradioterapia concurrente, obligan a un uso juicioso. Conclusión: La decisión de tratamiento en el paciente con CECCLA es un proceso complejo y multifactorial que ha de realizarse necesariamente en el contexto de comités multidisciplinares que garanticen los máximos niveles de eficacia y seguridad.</p>
Palabras clave	HPV; Herpesvirus Humano 4; Infecciones por Virus de Epstein-Barr; quimioterapia de inducción; quimiorradioterapia
Summary	<p>Introduction: Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma patients (LAHNSCC) represents a truly heterogeneous population with differences in comorbidities, primary tumor location and etiology. These are key factors in optimal treatment selection. Material and methods: An extensive literature review was made in order to identify the most relevant factor in the therapeutic decision, with special interest in induction chemotherapy as the latest and most debatable option. Results: In the therapeutic decision we have to take into account factors related to the patient, age and performance status are the most important, and others related to the tumor as stage, site of origin and etiology, between this ones I, viral subtypes (EBV and HPV) are becoming relevant in the later decades. Chemoradiotherapy is considered the gold standard treatment, supported by several randomized trials and metaanalysis. Induction chemotherapy is one of the later options appeared in the therapeutic arena, improving results in organ preservation and survival. Although a substantial increase in toxicities and lack of prospective comparisons with the standard concurrent chemoradiotherapy, warrants a cautious use. Conclusions: Therapeutic choice in the LAHNSCC patient is a complex and multidimensional process, that should be carried in a specialized and multidisciplinary team that can assure the highest efficiency and security for the patient</p>
Keywords	HPV, Herpesvirus 4, Human, Epstein-Barr Virus Infections; induction chemotherapy, chemoradiotherapy

Introducción

El cáncer epidermoide de cabeza y cuello supone una importante causa de morbi-mortalidad en nuestro medio, como ejemplo de ello, la provincia de Burgos ocupa el 6º puesto a nivel nacional en cuanto a mortalidad ocasionada por cáncer de orofaringe con una tasa de 10.28 muertes por 100.000 Hab-año en varones (datos ajustados a población europea) y Santander ocupa el

segundo puesto en mortalidad por cáncer de laringe (9.39 muertes por 100.Hab-año) [1] El consumo crónico de alcohol y tabaco constituye el factor predisponente más frecuentemente asociado, si bien cada vez cobran mayor importancia otros determinantes etiopatogénicos como el virus del papiloma humano (HPV) y el virus de Ebstein-Barr (EBV).

Se trata de un grupo de patologías complejas, sobre todo en las fases locorregionalmente avanzadas que nos ocupan en esta revisión, heterogéneas por sus distintas localizaciones y peculiaridades anatómicas, por relaciones de vecindad con órganos críticos y drenaje linfático diverso. El abordaje terapéutico es pues arduo y necesariamente multidisciplinar, siendo precisa la adaptación e individualización de las decisiones en uso de las diferentes opciones terapéuticas y su secuencia. Para ello hay que tener en cuenta factores derivados del paciente y de su entorno social además de las características específicas de cada tumor.

Factores clave en la individualización terapéutica

Tomando en consideración las características del paciente, la **edad** es un factor primordial, en el metaanálisis más importante publicado sobre quimioterapia en cáncer de cabeza y cuello [2] se observó una ausencia de beneficio en supervivencia a 5 años para los pacientes mayores de 70 años, esto también se ha demostrado para el uso de biológicos (en concreto la asociación de cetuximab a radioterapia) en una reciente actualización del estudio de Bonner et al [3], sin objetivarse mejoría en supervivencia para los pacientes mayores de 65 años. Otros factores determinantes y también asociados con supervivencia y beneficio al tratamiento son el **estado funcional**, el **estado nutricional** y las **comorbilidades**, en este sentido la frecuente asociación de patología vascular periférica y la afectación hepática por la concurrencia de cirrosis enólica al compartir factores etiológicos en estos pacientes, puede condicionar el empleo de quimioterapia en el esquema de tratamiento. El **entorno social** del paciente resulta también crítico, sobre todo cuando se van a realizar estrategias multidisciplinarias que requieren de un soporte y vigilancia estrecha con alta implicación de los cuidadores/familiares. En cuanto al tumor es importante la extensión local y regional definida por el **estadio TNM** y las relaciones de **vecindad**, posibilidades de **resecabilidad** de entrada, opciones de **conservación** de órgano/función y **reconstrucción**, además determinadas **localizaciones** pueden resultar más sensibles a los tratamientos como es el caso de los tumores de orofaringe o menos sensibles como en el caso de los tumores hipofaríngeos [4].

Una de las características que más determina el tratamiento y resultados del cáncer epidermoide de cabeza y cuello es el fenómeno denominado "**cancerización de campo**".

El efecto crónico de los carcinógenos en la vasta extensión del epitelio de la vía aerodigestiva da lugar a zonas en las cuales podemos encontrar clones celulares en distintas fases de transformación desde las iniciales o **campos precursores**, con células que presentan cambios genéticos iniciales con monoclonalidad pero sin capacidad de invasión/metástasis, siendo la representación más conocida la **leucoplasia**, aunque en la mayoría de casos estas zonas son clínicamente silentes, hasta áreas con transformación

completa o **campos cancerizados**. Los campos precursores serían el origen de recurrencias locales y nuevos tumores según el origen clonal [5], distinguidos actualmente por una regla de consenso espacio-temporal: menos de 3 años y menos de 2cm al tumor inicial definirían la recaída local. Las características genéticas que determinan el riesgo de transformación no están completamente determinadas, aunque, de estudios sobre leucoplasia, se ha observado la importancia de cambios en el brazo corto del cromosoma 9, mutaciones de p53, disminución de la expresión de citoqueratina 4 y cornulina como posibles biomarcadores [6].

Agentes virales

Virus del papiloma humano (HPV)

El HPV cada vez está cobrando mayor importancia en la etiología del cáncer de orofaringe, fundamentalmente en sus localizaciones amigdalares y base de lengua [7], apareciendo en casos de pacientes más jóvenes, sin historia de consumo extensivo de tabaco-alcohol o no fumadores, relacionándose con la práctica del sexo oral. En los países occidentales con mayor tradición de políticas restrictivas del hábito tabáquico se están observando reducciones en la incidencia de tumores de laringe, hipofaringe o cavidad oral y un incremento de tumores orofaríngeos que estarían ligados al HPV, fundamentalmente al serotipo 16, que representarían hasta en un 80% de casos en los EEUU [8]. Del estudio RTOG 0129, un ensayo aleatorizado que comparaba radioterapia convencional contra radioterapia acelerada en cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado, se obtuvieron los primeros datos relevantes sobre la trascendencia de la infección por HPV en estudios terapéuticos. En este trabajo se observó que un 63.8% de los casos de orofaringe presentaban DNA viral en las muestras histopatológicas y que estos pacientes tenían además un mejor pronóstico, con diferencias significativas tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global, asociándose a pacientes más jóvenes, con mejor estado funcional y tumores con menor extensión. Adicionalmente, se valida la inmunohistoquímica de p16 como método diagnóstico demostrándose alta correlación con la determinación de DNA viral por PCR, lo cual aporta un método más aplicable y menos costoso para su utilización en la práctica diaria [9]. Estos datos se han confirmado retrospectivamente en otros estudios como el TAX 324 que comparaba dos esquemas de quimioterapia de inducción (cisplatino-fluorouracilo contra el mismo esquema más docetaxel). En éste estudio el 50% de los carcinomas de orofaringe presentaron positividad para HPV apareciendo en pacientes más jóvenes, con mejor estado funcional y menor carga tumoral (más frecuencia de ser seleccionados para terapia conservadora), asimismo se objetivaron diferencias significativas en supervivencia (79% de supervivientes a 7 años para HPV+ frente a 31% en HPV-).

Sin embargo, en el grupo de pacientes HPV+, no se apreció diferencia de resultados entre las dos ramas de tratamiento (que si se demostraron para el grupo completo de pacientes de orofaringe), si bien dicha ausencia de beneficio podría atribuirse a cuestiones de tamaño muestral, también puede interpretarse que la biología más favorable de los casos HPV+ contrarrestaría el eventual beneficio de una quimioterapia más activa [9].

Virus de Epstein-Barr (EBV)

El EBV es el factor causal de carcinoma de nasofaringe de tipo endémico, histológicamente la variante III de la clasificación de la OMS o carcinoma epidermoide no queratinizante indiferenciado (clásicamente conocido como "linfoepitelioma") [10], teniendo importancia en nuestro medio sobre todo con el incremento de inmigración procedente del norte de África y China. La carga viral sérica de EBV, basal y después de tratamiento oncológico, se ha demostrado como un potente factor pronóstico, relacionado con supervivencia global y recaída [11], a desarrollar en la clínica como herramienta diagnóstica y de monitorización del tratamiento en este subgrupo de pacientes.

Quimioterapia de inducción

En el tratamiento multidisciplinar del cáncer avanzado de cabeza y cuello convergen distintas variedades terapéuticas (figura 1), básicamente combinaciones de estrategias locales (cirugía y radioterapia) con tratamiento sistémico (quimioterapia), el orden y combinación de las distintas terapias ha de establecerse de la manera más conveniente a la patología que se está tratando, en el contexto del paciente y su entorno, mediante la valoración multidisciplinar.

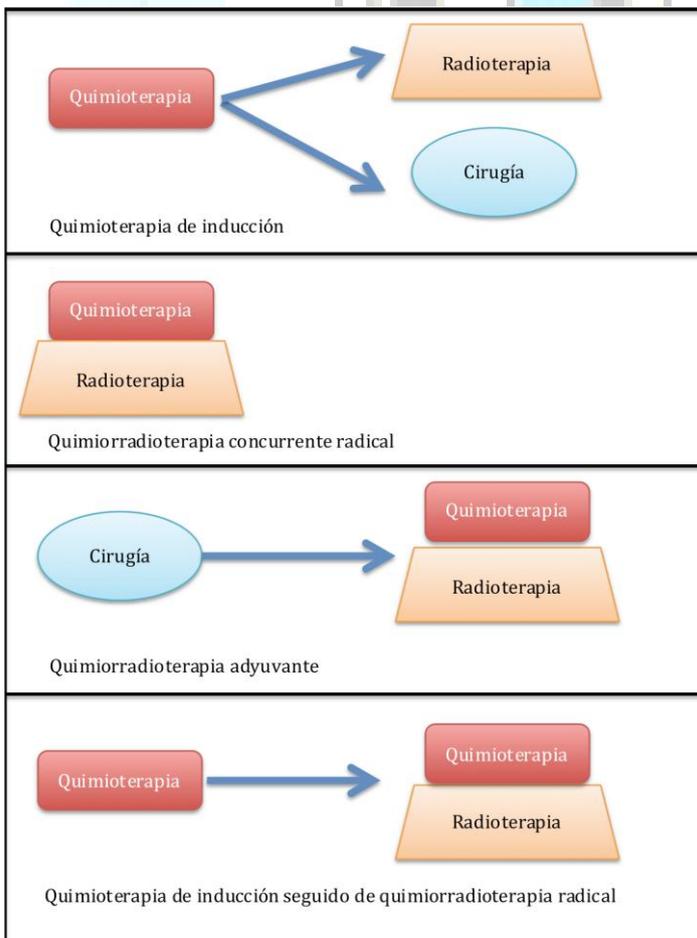


Figura 1. Opciones de tratamiento en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello local/regionalmente avanzado

La última estrategia en incorporarse es la llamada **quimioterapia de inducción** que es el tratamiento sistémico que se realiza previo a terapia local radical, con objeto de citorreducción, para mejorar los resultados de dicho tratamiento local tanto en términos de supervivencia como de preservación de funcionalidad.

Evidencia científica

El valor de la quimioterapia en el cáncer de cabeza y cuello fue analizado en el metaanálisis del MACH-NC, que en su última actualización publicada en 2009 [2] incluyó 24 ensayos que utilizaban cisplatino como fármaco principal, la droga considerada más activa en ésta enfermedad. En dicho estudio se demostró que la adición de quimioterapia aumentaba la supervivencia a 5 años en un 4.5%, sobre todo a base de mejorar el control local, pero sólo cuando se administraba de forma concurrente a la RT, sin hallarse beneficio significativo cuando se utilizaba como tratamiento previo (quimioterapia de inducción) o posterior (quimioterapia adyuvante) a tratamiento local. Uno de los estudios con más peso en la actualización del metaanálisis del MACH-NC es el RTOG 91-11, estudio que comparaba radio-quimioterapia concurrente (CRT), quimioterapia de inducción seguida de radioterapia y un brazo control de radioterapia exclusiva, en pacientes con cáncer de laringe estadios III y IV "curables con laringectomía", del que se ha publicado recientemente una revisión de los datos con largo plazo de seguimiento [12]

En dicha actualización se mantienen las ventajas del brazo de tratamiento concurrente en cuanto a tasa de preservación laríngea, control local y control locorregional, sin embargo, con el seguimiento a largo plazo desaparecen las diferencias en cuanto a supervivencia libre de laringectomía y supervivencia global que incluso presentan una tendencia favorable, a partir de los 4.5 años, hacia el brazo de tratamiento de inducción (HR 1.25, CI 95% 0.28-1.61, $p=0.08$), estos datos sugerirían un exceso de mortalidad en el largo-medio plazo asociada a la terapia concomitante.

A finales de los 90, se comenzaron a incorporar los taxanos (paclitaxel y docetaxel) a los esquemas de tratamiento basados en cisplatino-fluorouracilo, en un intento de mejorar los resultados. El primer estudio fase III comparativo lo publicó un grupo español [13], empleando el triplete paclitaxel-cisplatino-fluorouracilo frente a brazo control de cisplatino-fluorouracilo, en 387 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello local-regionalmente avanzado, el protocolo de tratamiento se seleccionaba según respuesta a tratamiento de inducción, asociando CRT basada en cisplatino para los pacientes con, al menos, respuesta parcial. Dicho estudio resultó en una mejora de la tasa de respuestas completas para el brazo experimental (33% vs 14%, $p<0.001$) y una mejoría, también a favor del brazo experimental, en la supervivencia a 2 años (HR 1.33, CI 95% 1.01-1.93, $p 0.035$).

El estudio EORTC 24971/TAX 323 [14] en el que participaron 354 pacientes irresecables presentó una tasa de respuestas completas del 33.3% para el brazo TPF (docetaxel-cisplatino-fluorouracilo) frente a 19% del brazo control con PF (cisplatino-fluorouracilo), diferencia estadísticamente significativa con una $p<0.004$, asimismo el brazo experimental demostró mejorar la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global (H.R 0.73, CI 95%

0.56-0.94, $p = 0.02$). El estudio TAX 324 [15] incluyó 504 pacientes, perteneciendo a una población similar al TAX323 (estadios III y IV sin metástasis a distancia) pero con el añadido de incluir también a pacientes potencialmente resecables candidatos a preservación de órgano, el brazo experimental TPF demostró una mayor supervivencia libre de progresión (HR 0.71, CI 95% 0.56-0.9, $p = 0.004$) y supervivencia global (HR 0.70, CI 0.54-0.90, $p = 0.006$).

Posteriormente el grupo francés GORTEC [16] publicó resultados de otro estudio aleatorizado con 213 pacientes con cáncer de laringe, en el que demostraron una mayor tasa de preservación laríngea a 3 años para TPF frente a PF (70.3% frente a 57.5%, $p = 0.03$). Por último, el estudio del grupo español TTCC 2503 [17], presentado en forma de comunicación oral en Congreso de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) de 2006, demostró una tasa de respuestas completas mayor para TPF y una mejoría en el tiempo a fallo de tratamiento tanto sobre el brazo con PF como frente al de no inducción (tabla 1), la comparación con el brazo control de CRT se vio muy afectada por un elevado porcentaje de abandonos/desviaciones de protocolo en la fase de CRT post inducción condicionada por toxicidad.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis con los datos agrupados de todos estos ensayos [18], confirmándose la ventaja en supervivencia global (HR 0.79, CI 95% 0.70-0.89, $p < 0.001$) y supervivencia libre de progresión (HR 0.78 CI 95% 0.69-0.87 $p < 0.001$) del triplete con taxano frente a cisplatino-fluorouracilo

La principal crítica a estos estudios reside en que no incluyen un brazo control con CRT (excepto el estudio TTCC, aún no publicado y con los condicionantes ya referidos), tratamiento avalado por el metaanálisis como el estándar de la práctica. En este sentido se han dado a conocer recientemente los resultados de los estudios DECIDE [19] y PARADIGM [20], dos estudios fase III que incluyeron brazo control de CRT, dichos estudios no demostraron ventajas en supervivencia y si un aumento de toxicidad relevante que en ambos casos comprometió el cumplimiento del tratamiento de consolidación con CRT, dichos resultados ponen de nuevo en la palestra el papel de la quimioterapia de inducción, si bien ambos estudios se han reportado precozmente debido a problemas de reclutamiento. Los resultados de estos estudios ponen de manifiesto un incremento muy significativo de la toxicidad en la fase de CRT lo que obligaría a un uso restrictivo tras quimioterapia de inducción en la práctica clínica, siendo preferible el empleo de RT sola tras inducción, máxime si se emplean técnicas de nueva generación como la intensidad modulada (IMRT).

Cabe destacar los intentos de incorporar cetuximab (anticuerpo monoclonal frente a EGFR) en los protocolos de tratamiento CRT tras inducción, en este sentido el estudio TREMLIN [21] en tumores laríngeos, no demostró ventaja de cetuximab concurrente a RT frente a RT sola tras inducción con TPF en cuanto a preservación de órgano.

Tabla 1. Estudios aleatorizados con el triplete Docetaxel, cisplatino, fluorouracilo (TPF) como quimioterapia de inducción en carcinoma epidermoide local/regionalmente avanzado.

Estudio	Diseño	Resultados
EORTC/TAX 323 [14] N=358	TPFx3 PF*x3	RT Mejor CRR** (33.3vs19%), OS [†] (18.8vs14.5m) y PFS(11vs8.2m)
TAX 324 [15] N=501	TPFx3 PFx3	RT+Carbo Mejor OS (71vs30) y PFS (36vs13m)
TTCC 2503 [17] N=310	TPFx3 PFx3 No inducción	RT+CIS 100 Mejor CRR (61.5 vs44.5%) y TTF (12.4vs5m)
GORTEC 2000-01 [16] N=220	TPFx3 PFx3	RT+/-QT Mejor ORR (80vs59.2%), conservación laríngea a 3 años (70.3vs 57.5%)

TPF: docetaxel, cisplatino y fluorouracilo; PF: cisplatino-fluorouracilo; CRR: tasa de respuestas completas; OS supervivencia global; PFS supervivencia libre de progresión; ORR: tasa de respuestas

La quimioterapia de inducción presenta ventajas indudables en el carcinoma epidermoide avanzado de cabeza y cuello, puesto que su capacidad de reducir masa tumoral, con tasas de respuesta entre el 50-70%, conlleva una mejora en la eficacia de la terapia radical, optimiza el control de la enfermedad local y a distancia y puede aportar un valor predictivo y pronóstico sobre respuesta a radioterapia [22]. Por contra la toxicidad inducida no desdeñable con necesidad de mayores cuidados de soporte con mayores costes económicos y que puede comprometer la actuación local, generando un aumento de riesgo de morbimortalidad en el corto y largo plazo. Por todo ello la inclusión de esta opción en el plan terapéutico de los pacientes debe ser cuidadosamente seleccionada, evitando motivos puramente logísticos y valorada por el comité multidisciplinar en un contexto de máxima exigencia de cuidados especializados al paciente, de cara a obtener los mejores resultados de una herramienta sin duda útil. Estudios clínicos pendientes de resultado (H&N07, INTERCEPTOR, GOTEK 2007-02) y otros en marcha, podrán ayudarnos a dilucidar con más claridad el papel de la quimioterapia de inducción así como otras muchas cuestiones pendientes como el papel de la disección cervical complementaria, impacto de la incorporación de las nuevas técnicas quirúrgicas (robotización) y de radioterapia (IMRT, IGRT), tratamiento óptimo en HPV+, papel de los fármacos biológicos.

Conclusiones

Con el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos como la quimioterapia de inducción o la incorporación de fármacos innovadores y las nuevas técnicas de radioterapia, así como el mayor conocimiento de la biología tumoral y su heterogeneidad (enfermedad HPV+) se han incrementado las posibilidades en el tratamiento de los pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello con

mejores expectativas en funcionalidad y supervivencia, sin embargo también ha complicado la toma de decisiones siendo imprescindible el concurso de diferentes especialistas que, conformando equipos multidisciplinares operativos, sean capaces de adaptar todas estas posibilidades a la situación real del paciente y su entorno considerando la evidencia científica disponible, para lograr los mejores resultados con las máximas garantías de seguridad.

Bibliografía

1. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Mortalidad por cáncer y otras causas en España, 2011. Disponible en <http://www.isciii.es>. Consultado el 03-08-2013
2. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Borhuis J on behalf of the MACH-NC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radioter and Oncol* 2009;92: 4-14.
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial and relation between cetuximab induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28.
4. Pignon JP, Le Maitre A, Bourhis J on behalf of the MACH-NC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (2): Suppl, pp S112-S114.
5. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat rev cancer* 2011;11: 9-22.
6. Graveland P, Golusinski PJ, Buijze M, Douma R, Sons N, Kuik DJ et al. Loss of heterozygosity at 9p and p53 immunopositivity in surgical margins predict local relapse in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2011;128:1852-1859.
7. Heath S, Willis V, Allan K, Purdie K, Harwood C, Shields P et al. Clinically significant Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma of the head and neck in UK practice. *Clin Oncol* 2012;25:18-23.
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J.Clin Oncol* 2011;29: 4294-301.
9. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22:1071-1077.
10. Pathology and genetics of head and neck tumors. In: World Health Organization Classification of Tumours, Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds), IARC Press, Lyon 2005
11. Lin JC, Wang WY, Chen KY, Wei YH, Liang WM, Jan JS et al. Quantification of plasma Epstein-Barr Virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N.Eng.J.Med* 2004;350:2461-70.

12. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfer H, Pajak TE et al. Long term results of RTOG 91-11: A comparison of three non-surgical strategies to preserve the Larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J. Clin Oncol* 2012;31:845-852.
13. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A et al. Phase III Study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J. Clin Oncol* 2005;23:8636-8645.
14. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Gorlia T, Messia R, Degardin M. Cisplatin, Fluorouracil and docetaxel in unresectable Head and Neck cancer. *N. Engl J Med* 2007;357:1695-704.
15. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in Head and Neck cancer. *N. Engl. J. Med* 2007;357: 1705-1715.
16. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Todochau J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J. Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506.
17. Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, Berrocal A, Garcia-Giron C, Belon J et al. Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy (ICT) with either cisplatin/5-fluorouracil (PF) or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs crt alone for patients (pts) with unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *J. Clin Oncol* 2006;24 (Suppl, abstr 5515).
18. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz-Hernandez JJ et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013; 31:2854-2860,
19. Cohen EEW, Kamson T, Kocherginsky M, Huang CH, Agulnik M, Mittal BB et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J. Clin Oncol* 2012;30 (Suppl, abstr 5500)
20. Haddad R, O'Neill A, Robinowitz G, Tishler R, Khuri F, Atkins D et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* , Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70011-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1). Consultado el 03-08-2013
21. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sirc C et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPIN randomized phase II study. *J. Clin Oncol* 2013;31:853-859.
22. Worden FP, Moyer J, Lee JS, Taylor JMG, Urba SG, Eisbruch A et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. *Laryngoscope* 2009;119:1510-1517.